Enantiyomerler, Kiral Merkezler ve Biyolojik Homokiralite

Moleküler Asimetrinin Ontolojik ve Biyokimyasal Analizi

DERS SUNUMU

TERADİGMA

Maddenin Geometrisindeki "Yön" Kavramı

Moleküller yalnızca "ne"den oluştukları (hangi atomlar) ile değil, uzayda "nasıl" durdukları ile de tanımlanır.

Kiralite

Bir nesnenin ayna görüntüsüyle üst üste çakışmaması durumu

El Metaforu

Sağ el ile sol el ayna görüntüsüdür, ancak aynı eldivene giremezler

Enantiyomerler

Moleküller de "sağ elli" ve "sol elli" formlar olarak tasarlanmıştır

Kiral Merkez: Asimetrinin Geometrik Temeli

- **Kiral merkez (stereojenik merkez):** Dört farklı grubun bağlı olduğu sp^3 hibritleşmiş bir karbon atomu
- Bu asimetrik karbon, molekülün uzayda iki farklı biçimde düzenlenmesine olanak tanır
- Her iki düzenleme, birbirinin enantiyomeridir

> Atomların kendi başlarına "sağ" veya "sol" kavramı yoktur; bu geometrik zorunluluk, atomlara dışarıdan empoze edilmiş bir nizam olarak tasarlanmıştır.

Enantiyomerlerin Fizikokimyasal Özellikleri — I

Enantiyomerler skaler fiziksel özellikler bakımından tamamen özdeştir:

Kütle & Yoğunluk

Her iki enantiyomer için tamamen aynıdır

Erime & Kaynama Noktası

Ölçülebilir fark yoktur

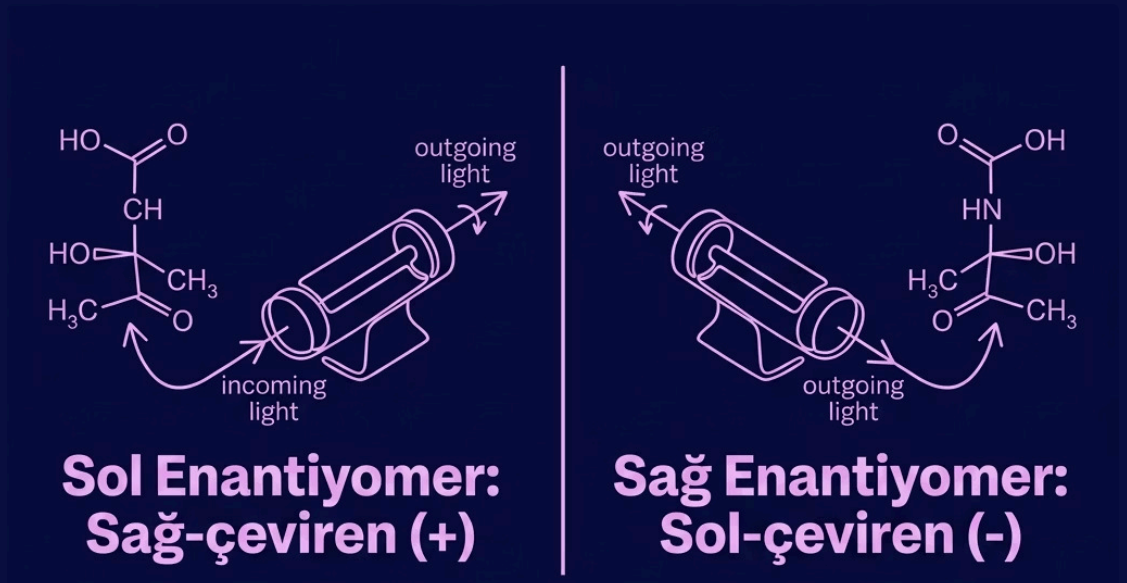
Çözünürlük

Akiral çözücülerde çözünürlük aynıdır

Bir laboratuvar termometresi veya terazisi iki enantiyomeri birbirinden ayırt edemez.

Enantiyomerlerin Fizikokimyasal Özellikleri — II

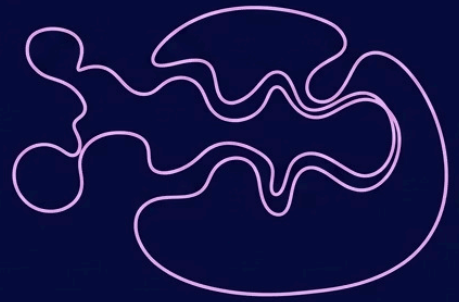
Ancak yönlü (vektörel) etkileşimlerde taban tabana zıt davranış gözlemlenir:



Sol Enantiyomer: Sağ-çeviren (+)

Sağ Enantiyomer: Sol-çeviren (-)

Enzim Seçiciliği: Sadece Sağ-çevireni Kabul Eder



Optik Aktivite

Düzlem polarize ışığı zıt yönlere çevirirler — biri sağa **(+/dekstrorotatori)**, diğeri sola **(-/levorotatori)**

Kiral Tanıma

Enzim, reseptör veya başka bir kiral moleküle karşılaştıklarında tamamen farklı biyolojik ve kimyasal tepkiler verirler

Nomenklatür: R/S ve D/L Sistemleri

1

CIP Sistemi (R/S)

Atom numaralarına dayalı öncelik sıralamasıyla mutlak konfigürasyonu **R (Rectus)** veya **S (Sinister)** olarak etiketler

2

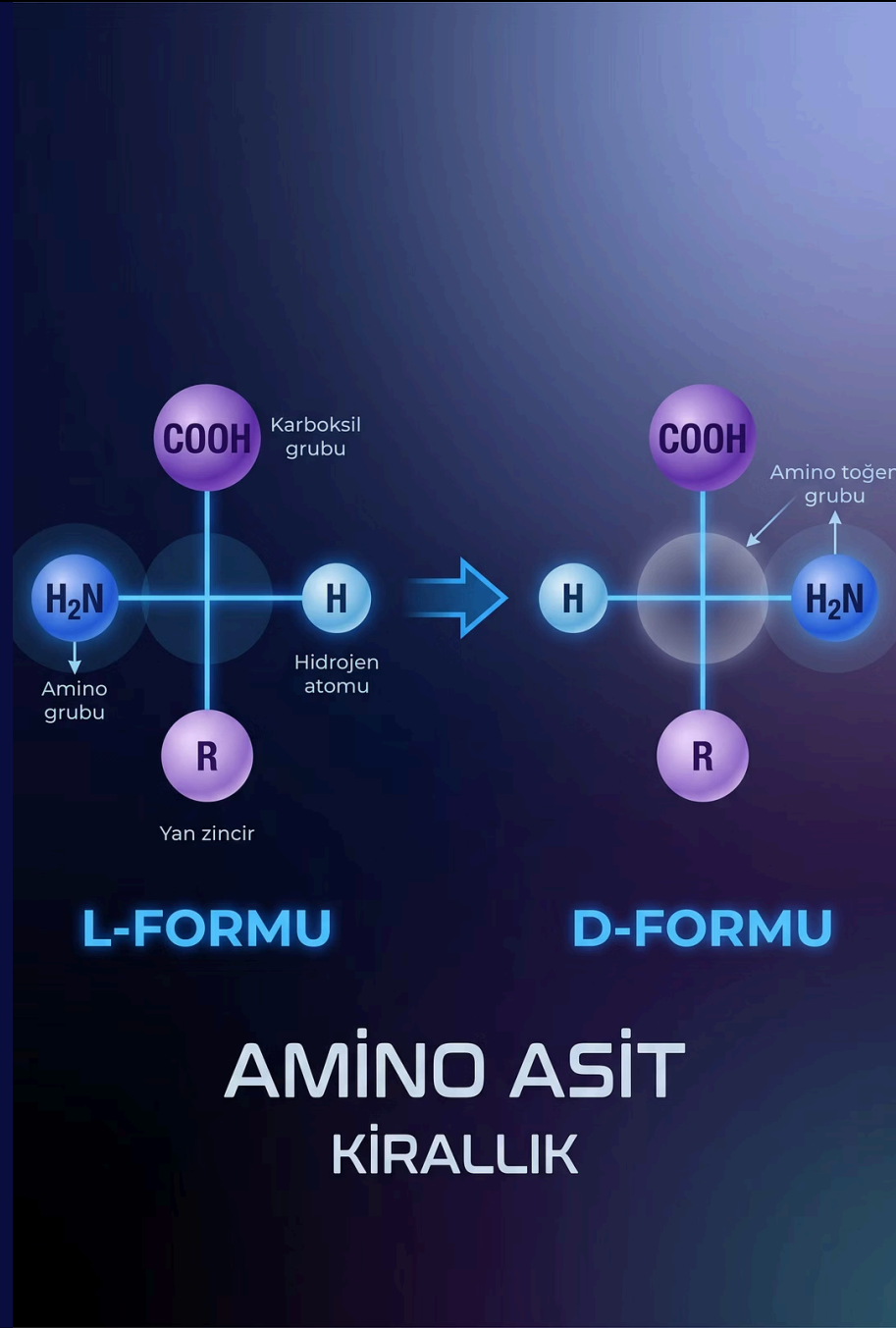
D/L Sistemi

Emil Fischer projeksiyonuna dayalı; biyokimyada amino asitler ve şekerler için hâlâ kullanılır

3

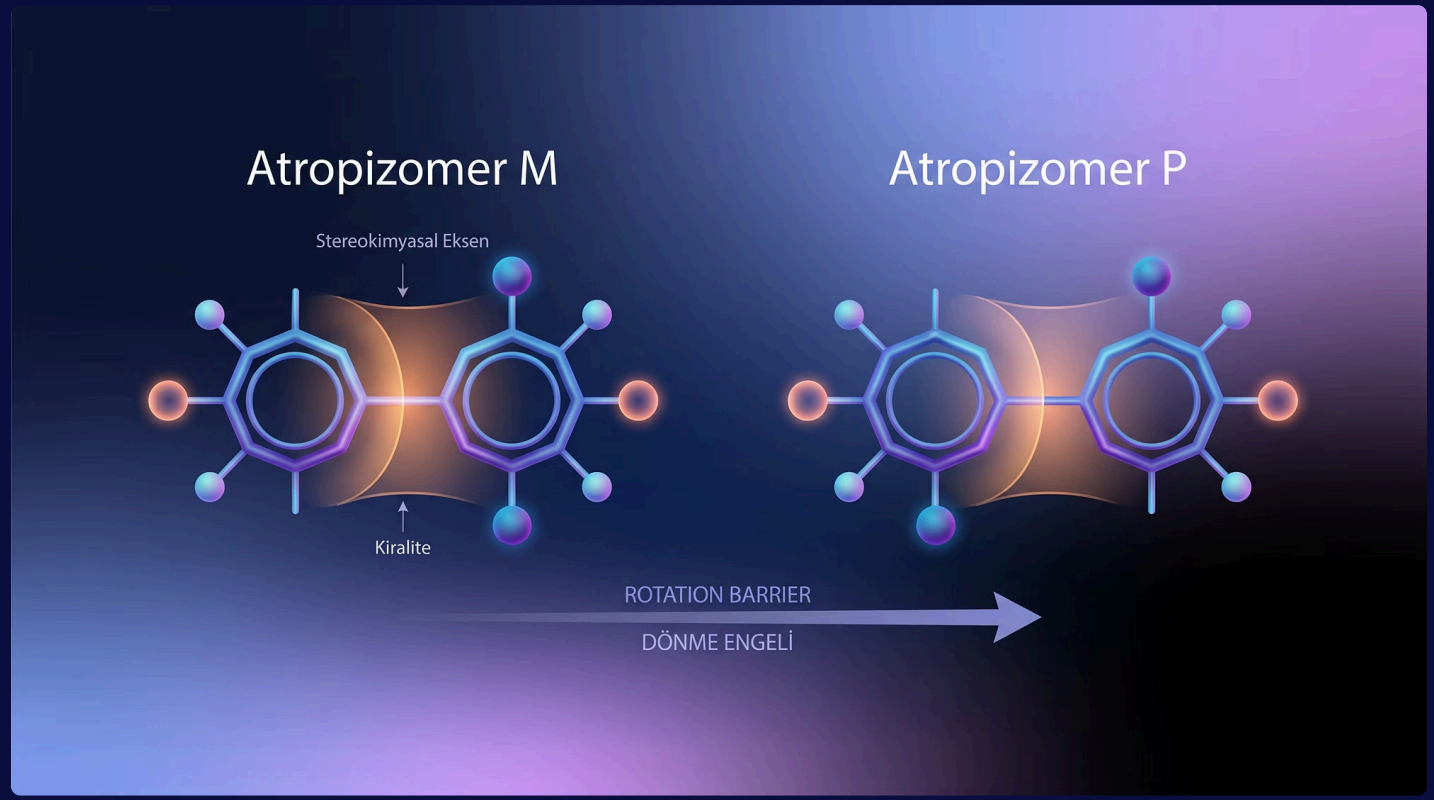
%100 Standartlaşma

Protein sentezindeki 20 temel amino asidin tamamı **L-formundadır** — bu %100'lük bir standartlaşmadır



Atropizomerizm: Eksenel Kiralite

Kiralite her zaman bir asimetrik karbon atomundan kaynaklanmaz.



> Maddenin hareketinin kısıtlanarak bir amaca hizmet ettirilmesi; bu kısıtlamanın tesadüfen değil, kasıtlı bir tasarımla var edildiğini gösterir.

Atropizomerizm Nedir?

Sterik engel nedeniyle bir bağ etrafındaki dönmenin kısıtlanması; molekül "donmuş" bir konformasyonda kalır

Sotorasib Örneği

Modern kanser ilaçlarında bu durum, molekülün belirli bir açıda sabitlenmesini sağlar

Tasarım Zorunluluğu

Bağ serbestçe dönseydi, ilaç hedefini tutturamaz ve işlevsiz kalırdı

Biyolojik Kiral Tanıma: Anahtar-Kilit Uyumu

Biyolojik sistemlerdeki tüm iletişim, şekil ve uyum üzerine inşa edilmiştir.

Moleküler Bağlanma

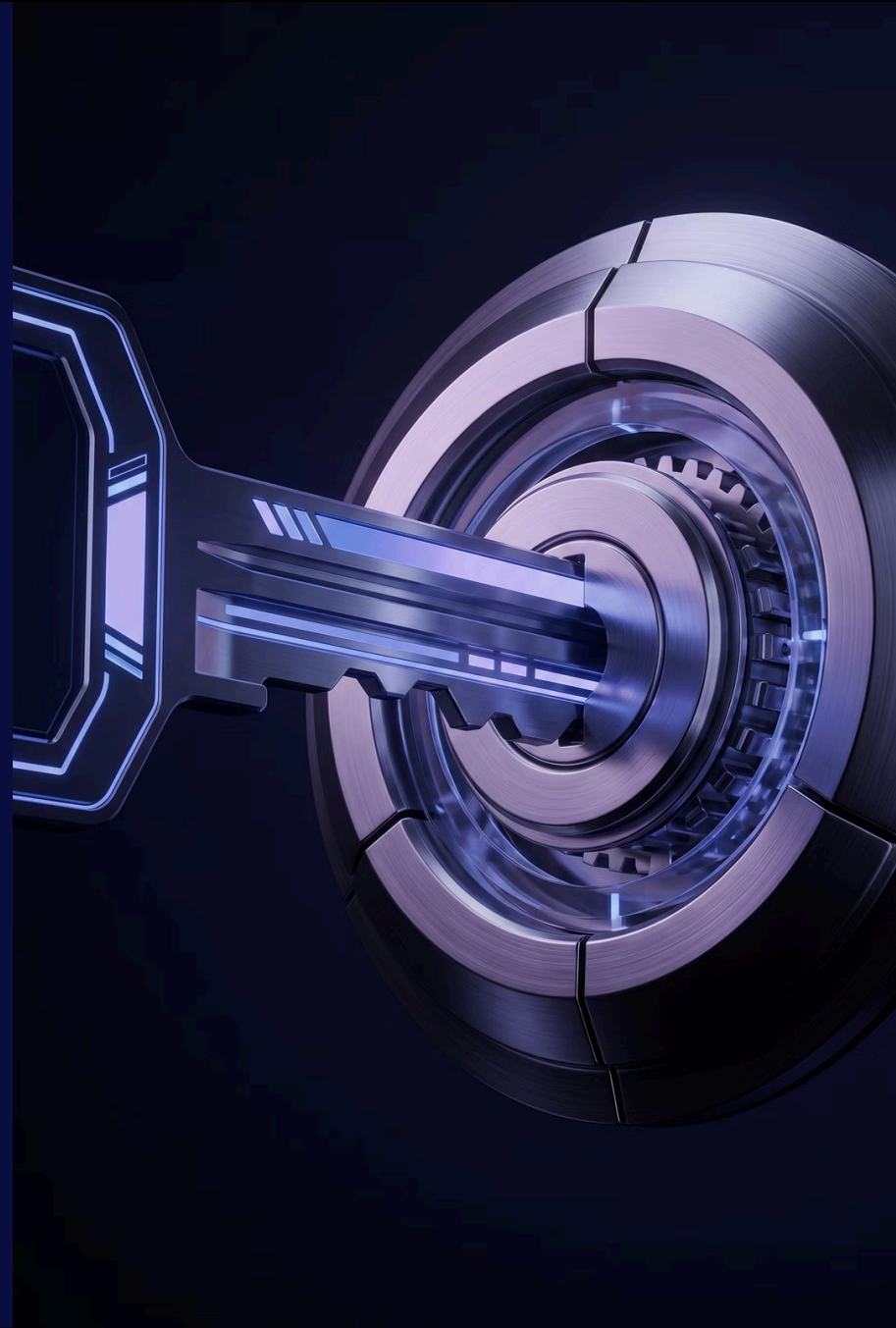
Hormonlar, nörotransmitterler, ilaçlar ve koku molekülleri, reseptörlere veya enzimlerin aktif bölgelerine bir anahtarın kilide oturduğu gibi bağlanır

Kiral Bağlanma Cepleri

Bağlanma cepleri (binding pockets), L-amino asitlerden inşa edilmiş proteinlerden oluştuğundan gelen molekülün kiralitesini tanıyacak biçimde tasarlanmıştır

Seçici Yanıt

Yalnızca doğru enantiyomer, doğru biyolojik yanıtı tetikler



Koku Algısında Kiralite: Limonen

Aynı atomlardan oluşan iki molekülün yalnızca uzaydaki duruşları farklı olduğu için tamamen farklı sinyaller üretmesi, biyolojik tasarımın hassasiyetini ortaya koyar.

Yüksek saflıkta enantiyomerler üzerindeki kör koklama testleri, saf formların kokularının sanıldığından çok daha yakın olduğunu göstermiştir. "Limon" kokusu, limonenin kendisinden değil; limon yağındaki eser miktardaki sitral (neral ve geranial) gibi bileşenlerden kaynaklanır.

(R)-Limonen	(S)-Limonen
Narenciye / portakal notaları taşır	Çam / terebentine yakın bir profil sergiler

Koku Algısında Kiralite: Limonen — Bütünlük Algısı

Eser Bileşen Algısı

İnsan burnu, ana bileşenlerin yanı sıra ppm (milyonda bir) seviyesindeki bileşenleri de algılayarak bir "meyve kokusu" sentezi yapar

Orkestra Metaforu

Koku algısı, tek bir molekülün değil, bir orkestra gibi uyum içinde çalışan moleküllerin bütünlük algısıdır

Tasarım İşareti

Bu, sistemin bütün parçaların birlikte iş göreceği biçimde tasarlandığına işaret eder

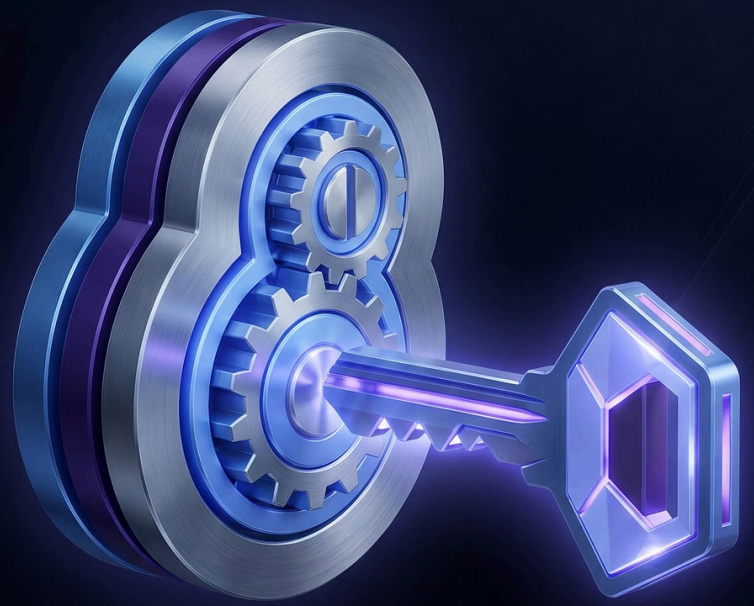
Koku Algısında Kiralite: Karvon ve OR1A1 Reseptörü

Karvon enantiyomerleri arasındaki ayrım tartışmasız ve keskindir:

2024'te yayınlanan çalışma, OR1A1 koku reseptörünün bağlanma cebindeki **108, 109 ve 205. pozisyonlardaki** amino asit kalıntılarının iki enantiyomer arasında sterik ayrım yaptığını göstermiştir — (R)-karvon cebe tam otururken, (S)-karvon farklı oryantasyonla bağlanır veya hiç bağlanamaz.

(R)-(-)-Karvon
Nane (spearmint) kokar

(S)-(+)-Karvon
Kimyon (caraway) kokar



OR1A1 ve Kiral Tanıma: Tefekkür Noktası

Atomlardan oluşan bir protein (reseptör), yine atomlardan oluşan bir molekülün "sağ" mı yoksa "sol" mu olduğunu ayırt edecek biçimde tasarlanmıştır. Bu ayırt etme yeteneği molekülün kendisine ait değildir; molekül, bu görevi yerine getirecek şekilde yerleştirilmiştir.

Protein → Reseptör

Atomlardan oluşan bir yapı, başka atomların geometrisini tanıyacak biçimde şekillendirilmiştir

Dışarıdan Yerleştirilen Yetenek

Bu ayırt etme yeteneği molekülün kendisine ait değildir; molekül, bu görevi yerine getirecek şekilde yerleştirilmiştir

Mentolün Serinliği: Üç Kiral Merkez

Mentol molekülü üç kiral merkeze sahiptir ve 8 farklı stereoizomeri bulunur.

(-)-Mentol ve TRPM8

Doğal olarak üretilen (-)-mentol, dildeki soğukluk reseptörlerini (TRPM8) aktive ederek ferahlatıcı etkiyi oluşturur

Diğer İzomerler

Diğer izomerler bu etkiyi ya çok az gösterir ya da hiç göstermez

Geometrik Hassasiyet

Reseptör, mentolün izopropil grubunun uzaydaki tam konumunu esas alır; yalnızca doğru anahtar "soğukluk" hissini tetikleyen iyon kanalını açar

Talidomid Trajedisi: Kiralitenin Hayati Sınırı

1950'lerde hamilelere sabah bulantısı için rasemik karışım (R ve S bir arada) olarak verilen Talidomid:

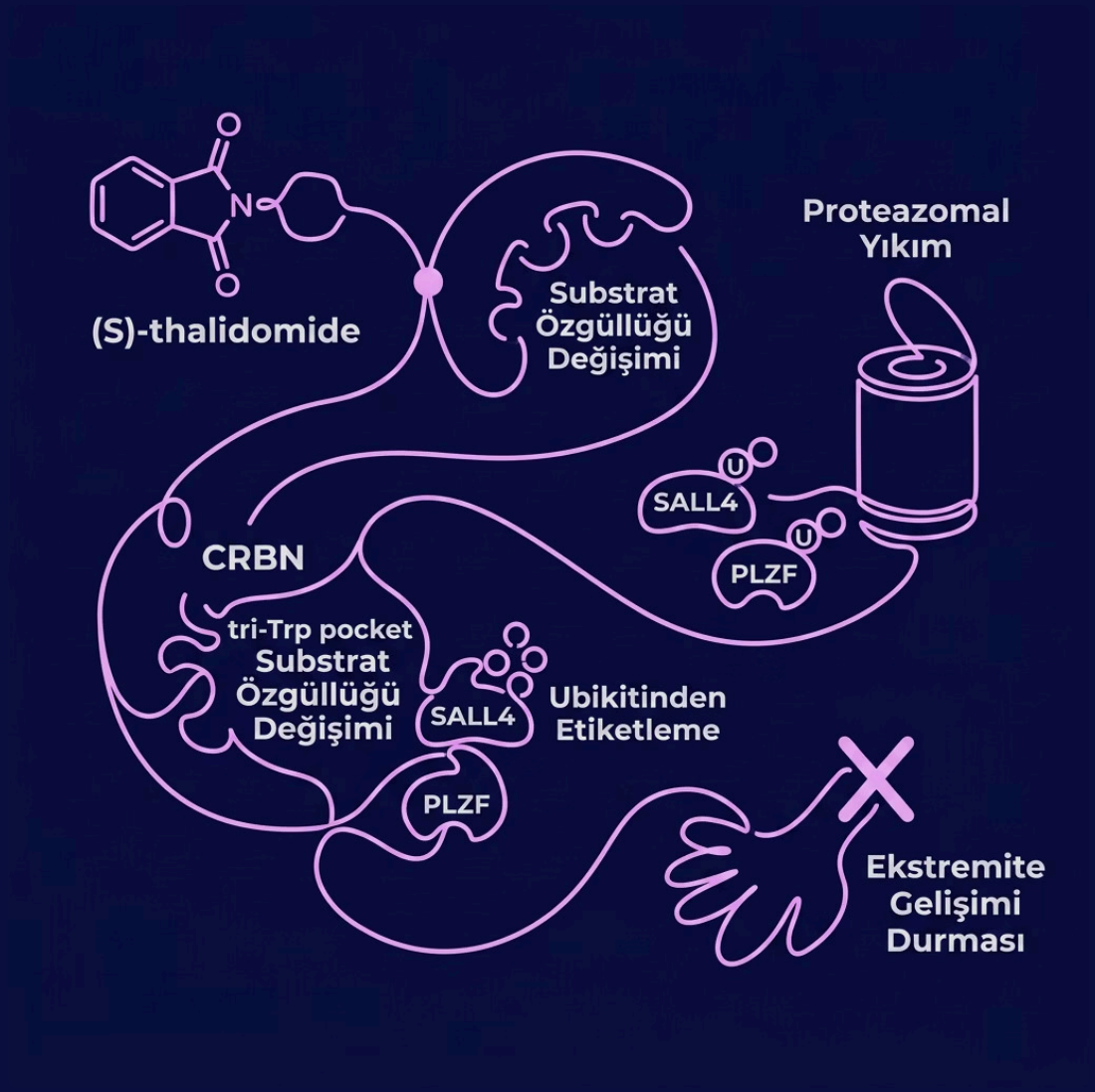
(R)-Talidomid

Sedatif ve antiemetik etkilidir

(S)-Talidomid

Güçlü bir teratojendir; fetüsün uzuv gelişimini durdurarak fokomeli ve diğer anomalilere neden olur

Talidomid'in Moleküler Mekanizması: Cereblon

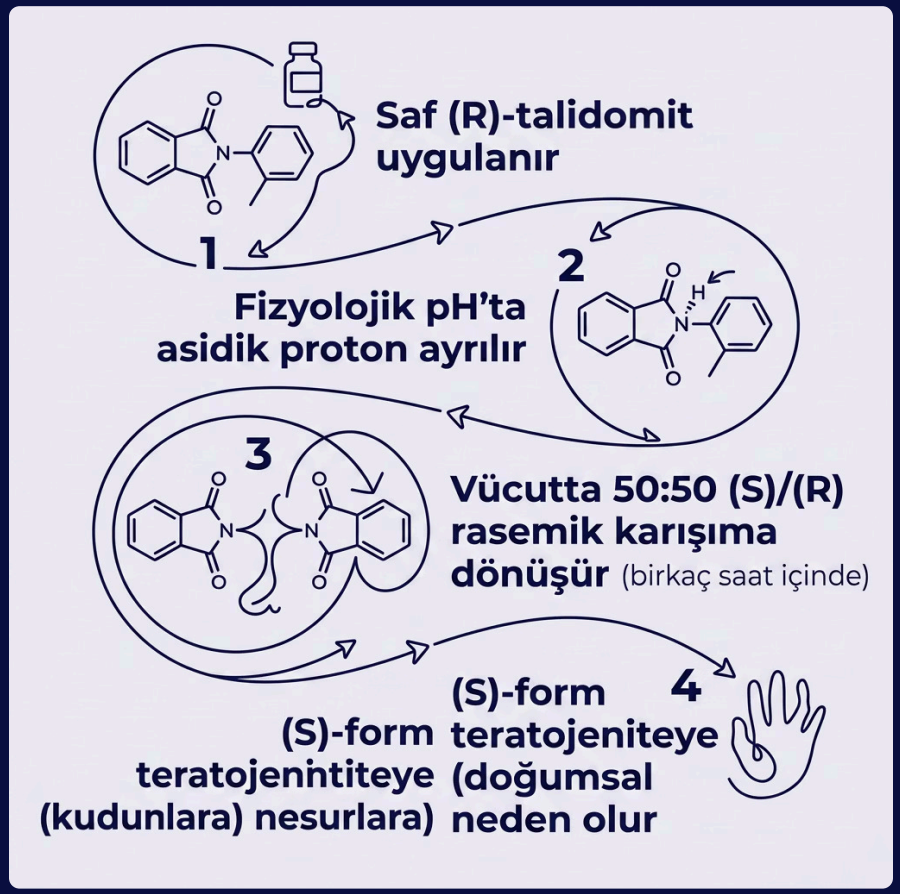


X-ışını kristalografisi çalışmaları, bu trajedinin atomik düzeydeki sebebini ortaya koymuştur.

- Talidomid, E3 ubikitin ligaz kompleksinin parçası olan **Cereblon (CRBN)** proteinine bağlanır
- **(S)-enantiyomer**, Cereblon'un "tri-Trp" cebine gevşek bir konformasyonla bağlanır; bu bağlanma Cereblon'un substrat özgüllüğünü değiştirir
- SALL4 ve PLZF gibi uzuv gelişiminde kritik transkripsiyon faktörleri Cereblon tarafından etiketlenerek proteozomda yıkıma gönderilir

Talidomid: In Vivo Rasemizasyon

"Yalnızca (R)-formu verilseydi facia önlenirdi" düşüncesi geçersizdir:



Rasemizasyon Mekanizması

Fizyolojik pH koşullarında, kiral merkezdeki asidik protonun kopması nedeniyle enantiyomerler birbirine dönüşür

Kaçınılmaz Sonuç

Hastaya saf (R)-Talidomid verilse bile vücut, bunu birkaç saat içinde %50-%50 (S)/(R) karışımına dönüştürür

Yasaların Sınırı

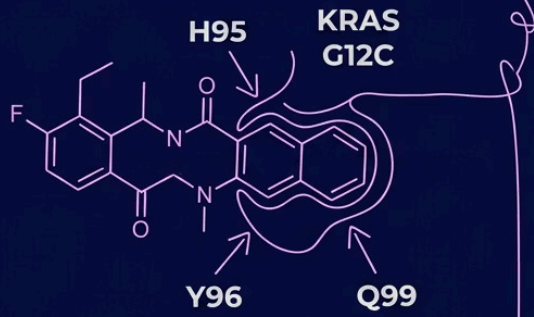
Biyokimyasal sistemi kuran yasalar, insanın müdahale sınırlarını belirler; bu yasalar kimyager tarafından konulmamıştır

Sotorasib: Atropizomerizmin İlaç Tasarımına Uygulanması

Sotorasib Atropizomerleri

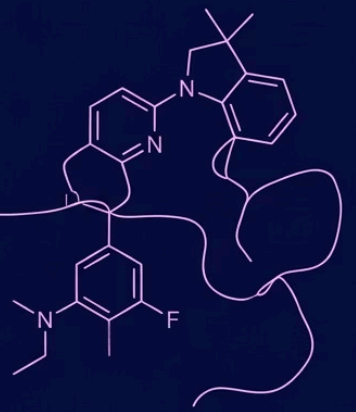
Kısıtlı rotasyona sahip biyaryal bağ, (M) ve (P) atropizomerlerini oluşturur.

(M)-İzomeri



(M)-Sotorasib, H95/Y96/Q99 kalıntılarıyla oluşan kripik cebe mükemmel bir şekilde sığar.

(P)-İzomeri



(P)-izomeri cebe sığamaz ve etkisizdir.

2021'de FDA onayı alan Sotorasib (Lumakras), KRAS G12C mutant proteinini hedef alan akciğer kanseri ilacıdır.

Bi-aril Bağı
Sterik engel nedeniyle dönemez; (M) ve (P) olmak üzere iki kararlı atropizomere yol açar

(M)-Sotorasib
KRAS proteinindeki H95/Y96/Q99 kalıntılarının oluşturduğu gizli cebe (cryptic pocket) mükemmel uyumla yerleşir

(P)-İzomeri
Bu cebe sığmaz ve etkisizdir

Sotorasib Sentezi: İnsan Aklının Sınırları

Kimyasal Meydan Okuma

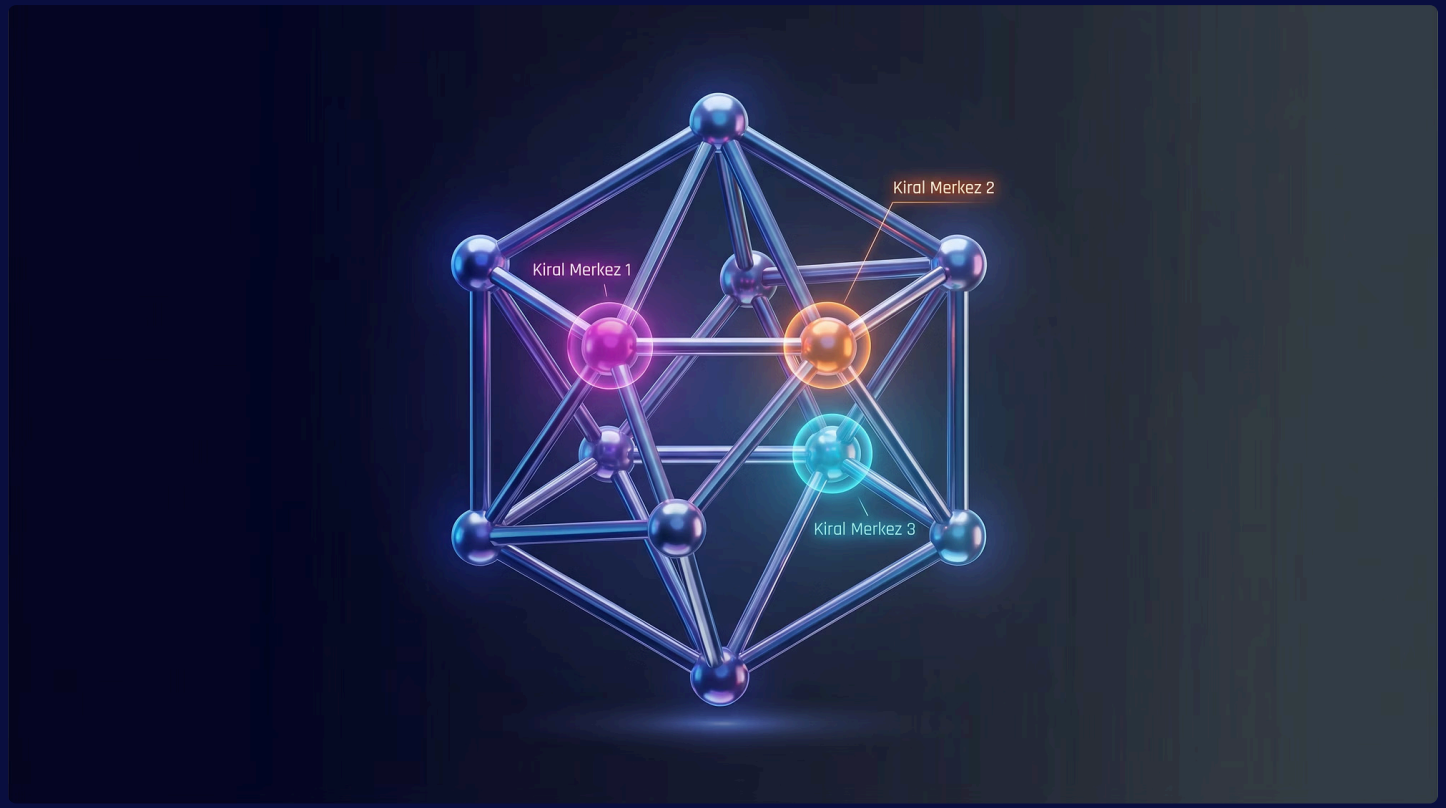
Yalnızca (M)-formunu üretmek büyük bir kimyasal meydan okuma olmuştur

Amgen'in Çözümü

İstenmeyen (P)-izomerini (M)-izomerine dönüştürmek için karmaşık termal geri dönüşüm süreçleri ve kiral kromatografi yöntemleri geliştirmek zorunda kalmıştır

> İnsan aklı, tek bir molekülü doğru yönde üretmek için tonlarca solvent, yüksek enerji ve yıllarca Ar-Ge harcar. Bir bitki hücresi ise ribozomlarında her saniye binlerce proteini %100 homokiral saflıkta, oda sıcaklığında, suyun içinde ve hiçbir atık üretmeden sentezler.

Capivasertib: Üç Kiral Merkezli Hassas Denge



2023 FDA onaylı Capivasertib (Truqap), meme kanseri tedavisinde kullanılan bir AKT kinaz inhibitörüdür.

1

8 Stereoizomer

Üç kiral merkezi, teorik olarak $2^3 = 8$ farklı stereoizomere karşılık gelir; ancak yalnızca biri ilaç olarak işlev görür

2

Geometrik Uyum

İlacın kiral merkezleri, proteinin hidrofobik cepleri ve hidrojen bağı donörleriyle tam geometrik uyum sağlamak zorundadır

3

Kritik Hassasiyet

Tek bir merkezin ters olması, bağlanma afinitesini binlerce kat düşürebilir

Biyolojik Homokiralitenin Kökeni: Problem

⚠ **Homokiralite Problemi:** Cansız madde (abiyotik süreçler) her zaman rasemik (50:50) karışım üretirken, canlılık neden ve nasıl yalnızca tek elli (homokiral) moleküllerden inşa edilmiştir?

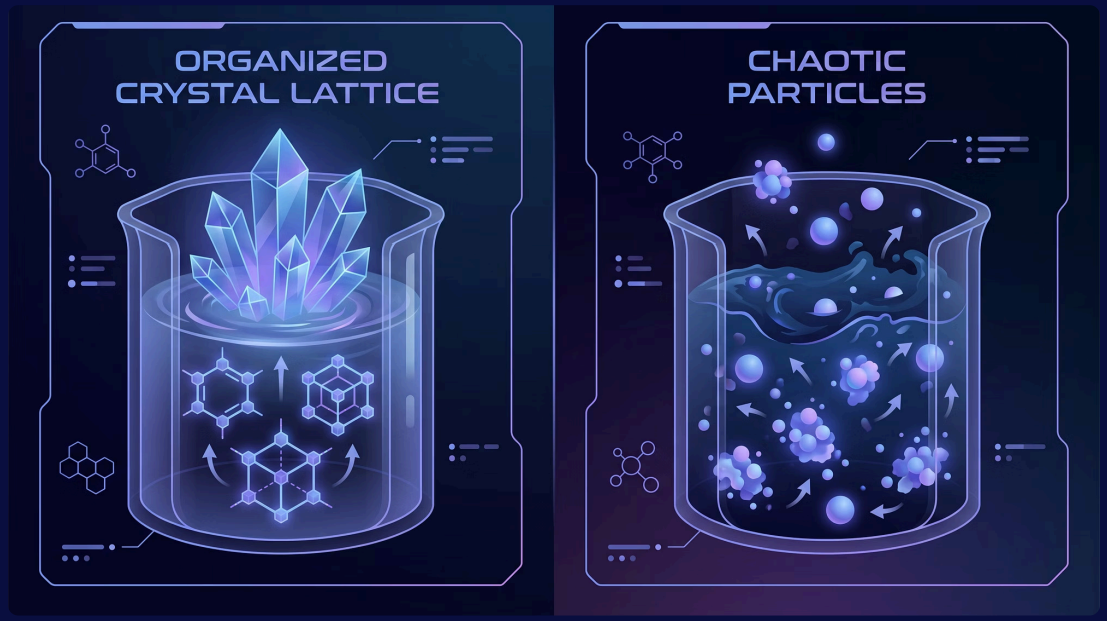
Abiyotik Sentez

Karbon, hidrojen, oksijen ve azot atomları laboratuvar ortamında veya rastgele süreçlerde birleştiklerinde istatistiksel zorunluluk olarak eşit oranda sağ ve sol form üretir

Canlılıkta Denge Aşıldı

Canlılıkta ise bu denge kanunu aşılmış; proteinlerin tamamı L-amino asitlerden, DNA/RNA omurgası D-şekerlerden inşa edilmiştir

Abiyotik Senaryoların Başarısızlığı — I



Stokastik Modeller (Frank Modeli)

Otokatalitik reaksiyonların küçük bir dengesizliği büyütebileceği öne sürülür; ancak bu modeller son derece kontrollü ve saf koşullar gerektirir — prebiyotik ortamdaki yan reaksiyonlar ve rasemizasyon eğilimi, herhangi bir kiral zenginleşmeyi anında yok eder

Viedma Ripening

Yalnızca katı fazda (kristallerde) işlev görür; hayat ise sulu çözelti içinde gerçekleşen bir polimerleşme sürecidir — kristaldeki düzenin çözeltideki kaosa aktarılması termodinamik olarak mümkün görülmemektedir

Abiyotik Senaryoların Başarısızlığı — II

CISS Etkisi

Manyetik yüzeylerde elektron spinlerinin kiral seçicilik yapabileceği gösterilmiştir; ancak bu etki yalnızca yüzeye yapışık moleküller için geçerlidir — yüzeyden ayrılan molekül tekrar rasemizasyona uğrar

Açıklanamayan Evrensellik

Bu etkinin tüm amino asitleri L, tüm şekerleri D yapacak evrensel bir mekanizmaya dönüşmesi açıklanamamaktadır

⊗ Mevcut abiyotik senaryoların hiçbiri, homokiralitenin evrensel ve kalıcı biçimde yerleşmesini açıklayamamaktadır.

İstatistiksel İmkansızlık

150 amino asitten oluşan orta büyüklükte bir proteinin rastlantıyla oluşma ihtimali hesaplanırken üç faktör göz önüne alınır:

10^{45}

Peptit Bağı

Doğru bağ türünün (peptit bağı) oluşma ihtimali

10^{74}

Amino Asit Sırası

Doğru amino asit dizisinin oluşma ihtimali

10^{45}

Doğru Kiralite

Tüm amino asitlerin L-formunda olma ihtimali

Toplam ihtimal: **10^{-164}** — evrendeki toplam atom sayısı 10^{80}, evrenin başından beri geçen saniye sayısı 10^{17} iken; tek bir homokiral proteinin bile deneme-yanılma ile oluşması matematiksel olarak imkansızdır.

Hammadde ve Sanat Ayrımı

Bir heykeltıraşın mermerden yonttuğu heykelde, mermerin özellikleri ile heykelin özellikleri birbirinden farklıdır — mermerin içinde "insan yüzü" yoktur, o şekil sanatkârın iradesiyle mermere verilmiştir.

Atomların Tarafsızlığı

Amino asit atomlarında "sol elli olma" zorunluluğu yoktur; atomlar her iki formu da oluşturmaya kimyasal olarak müsaittir

Tek Elli İnşaat

Canlılık yalnızca "sol elli" tuğlalarla inşa edilmiştir

Dışarıdan Empoze Edilen Nizam

Homokiralite, atomların bir özelliği değil, atomlara yaptırılan bir nizamdır

"Doğa Seçti" İfadesinin Eleştirisi

Bilimsel makalelerde sıkça rastlanan "doğa ribozu seçti" veya "evrim L-amino asitleri tercih etti" ifadeleri, bilimsel bir açıklama değil birer metafordur.

Doğanın Tanımı

Doğa; atomlar, yasalar ve enerjiden ibaret, iradesiz bir bütündür

Seçim İrade Gerektirir

"Seçim" bir irade ve bilgi gerektirir

Gaye Gösteren Seçim

Seçilen şeyin (homokiralitenin) gelecekteki bir amaca (protein katlanması ve biyolojik fonksiyon) hizmet etmesi, bu seçimin bir gaye gözetilerek yapıldığını ortaya koyar

Failsiz Gaye Olmaz

Gayesi olan bir fiil, failsiz olamaz

Kiral Kalite Kontrolü: DTD Enzimi

Hücre içinde, protein sentezi sırasında araya giren D-amino asitlerini tespit edip temizleyen DTD (D-aminoaçil-tRNA deaçilaz) enzimleri görev yapar.

Moleküler Kalite Kontrol
Bu enzimler moleküler düzeyde kalite kontrol ve hata düzeltme işlevi görür

"Yanlış" Kavramı
"Yanlış" kavramı, "doğru" bir hedefin — yani bir planın — varlığını zorunlu kılar

Tasarımla Yerleştirilmiş Koruma
Şuursuz atomların, sistemin bütününü gözeterek bir denetim mekanizması kurması mümkün değildir; bu düzen, tasarımla yerleştirilmiş bir koruma sistemidir

Sentez: Kiralitenin Gösterdiği Gerçeklik

Enantiyomerler ve kiral merkezler üzerine yapılan araştırmalar bütünüyle değerlendirildiğinde:

1	**Limonen & Karvon** Koku algımızdaki hassas tasarım detayını belgeler
2	**Talidomid Faciası** Kiralitenin hayat ile ölüm arasındaki belirleyici çizgide konumlandırıldığını gösterir
3	**Sotorasib & Capivasertib** İnsan aklının bu düzeni taklit etmekteki sınırlarını ortaya koyar
4	**Homokiralite** Canlılığın maddenin kendi eğilimlerine rağmen ve maddeye hükmedilerek inşa edildiğini belgeler

> Kiralite, sadece bir geometrik özellik değil; varlığın bütün katmanlarına işlenmiş bir kasıt ve irade mührüdür.